

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
26. April 2001 (26.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/28531 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/70**,  
47/12, 31/135

[DE/DE]; Untere Grabenstrasse 69 a, 56299 Ochtendung  
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/09788**

(74) **Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389  
Wesseling (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
6. Oktober 2000 (06.10.2000)

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AU, BR, CA, CN, CZ,  
HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
199 50 066.5 16. Oktober 1999 (16.10.1999) **DE**

**Veröffentlicht:**

- *Mit internationalem Recherchenbericht.*
- *Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen.*

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG**  
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): BRACHT, Stefan**

(54) **Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM CONTAINING TULOButEROL HYDROCHLORIDE FOR ADMIN-  
ISTERING THE BRONCHODILATOR TULOButEROL VIA THE SKIN**

(54) **Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT EINEM GEHALT AN TULOButEROL-HY-  
DROCHLORID ZUR VERABREICHUNG DES BRONCHODILATORS TULOButEROL ÜBER DIE HAUT**

(57) **Abstract:** The invention relates to a transdermal therapeutic system comprising a rear layer that is largely impermeable to water vapor, at least one matrix layer containing the active substance tulobuterol, and comprising a removable protective layer. The inventive system is characterized in that the matrix is based on polyacrylate contact-bonding adhesives and contains, as an active substance, tulobuterol provided in the form of its salt tulobuterol hydrochloride.

(57) **Zusammenfassung:** Ein transdermales therapeutisches System, umfassend eine weitgehend wasserdampfdurchlässige Rückschicht, mindestens eine wirkstoffhaltige Matrixschicht mit dem Wirkstoff Tulobuterol, sowie eine ablösbare Schutzschicht, ist dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix auf der Basis von Polyacrylathafklebern aufgebaut ist und Tulobuterol in Form seines Salzes Tulobuterol-hydrochlorid als Wirkstoff enthält.

WO 01/28531 A1

Transdermales therapeutisches System mit einem Gehalt an Tulobuterol-hydrochlorid zur Verabreichung des Bronchodilatators Tulobuterol über die Haut.

5 Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System mit einem Gehalt an Tulobuterol-hydrochlorid, welches die Verabreichung des Bronchodilatators Tulobuterol über die Haut ermöglicht. Die transdermale Arzneizubereitung ist zur Behandlung von Asthma-Erkrankungen geeignet.

10 Tulobuterol ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der  $\beta$ -Sympathomimetika. Es wirkt überwiegend auf die  $\beta_2$ -Rezeptoren der glatten Muskulatur, beispielsweise in den Bronchien. Aufgrund seiner Eigenschaft, den Bronchialmuskeltonus herabzusetzen und eine Erschlaffung der Bronchialmuskulatur herbeizuführen, wird Tulobuterol zur Therapie asthmatischer Erkrankungen eingesetzt.

15 Neben oralen Darreichungsformen sind aus der Literatur auch transdermale Applikationssysteme für Tulobuterol bekannt, die erfolgreich bei der Asthma-Therapie eingesetzt werden können. Transdermale therapeutische Systeme, welche Tulobuterol enthalten, sind beispielsweise in JP 63-10716 A, US 5 254 348, US 5 312 627, US 5 571 530 und US 5 639 472 beschrieben worden.

20 Die US 5 254 348 offenbart ein transdermales therapeutisches System, dessen tulobuterolhaltige Matrix auf der Basis eines Styrol-1,3-dien-styrol-Blockcopolymers oder eines Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymers aufgebaut ist.

Die US 5 312 627 beschreibt ein transdermales therapeutisches System, welches für die Verabreichung von Wirkstoffen mit bronchodilatatorischer Wirkung, z. B. Tulobuterol, geeignet ist. Als Matrix-Polymer wird Polyisobutylen verwendet.

25 In der US 5 571 530 wird ebenfalls eine perkutane Zusammensetzung mit dem Wirkstoff Tulobuterol beschrieben, wobei der Wirkstoff sich in einer Polymermatrix befindet, die aus einer Mischung von Polyisobutylenen besteht.

Aus der US 5 639 472 ist eine Tulobuterol-enthaltende Zusammensetzung bekannt, welche für die perkutane Absorption geeignet ist. Sie zeichnet sich dadurch aus, daß Tulobuterol sowohl in gelöster wie auch in kristalliner Form in der Haftkleberschicht des Pflasters vorhanden ist.

- 5 Schließlich wird in der EP 0 922 453 A2 eine Vorrichtung zur perkutanen Verabreichung von Tulobuterol offenbart. Diese Darreichungsform umfaßt eine Acrylathafkleberschicht, welche mindestens 5 Gew.-% Tulobuterol als freie Wirkstoffbase in vollständig gelöstem Zustand enthält. Der aktiver Wirkstoff bleibt gelöst, so daß kein Aktivitätsverlust durch Kristallisation auftritt.
- 10 Ein Hinweis auf eine mögliche Verwendung von Salzen des Tulobuterols oder gar des Hydrochlorids findet sich in EP 0 922 453 A2 nicht.

- Bei den vorbeschriebenen Tulobuterol-enthaltenden transdermalen therapeutischen Systemen wird Tulobuterol vorzugsweise als freie Base eingesetzt. Der Grund dafür liegt darin, daß die freie Base wegen ihres hydrophoben Charak-
- 15 ters gut über die Haut aufgenommen werden kann, während die Salze des Tulobuterols (z. B. Tulobuterol-hydrochlorid) stärker hydrophil sind, woraus eine schlechtere Hautgängigkeit resultiert. Aus diesem Grund wurde Tulobuterol-hydrochlorid bisher nur für die perorale Therapie verwendet, nicht aber für die transdermale Verabreichung. Lediglich in der US 5 254 348 werden in allge-
- 20 meiner Weise auch die pharmazeutisch akzeptablen Salze des Tulobuterols genannt, ohne allerdings näher auf die Problematik der Hydrophilie oder der schlechteren Hautgängigkeit der Salze einzugehen.

- Abgesehen von der schlechteren Hautgängigkeit bringt die Verwendung von Tulobuterol-hydrochlorid anstelle der freien Base auch einige beachtenswerte
- 25 Vorteile mit sich. Erstens wird es in der Asthma-Therapie bereits viel länger und in weitaus größerem Umfang eingesetzt. Damit kann auf wesentlich umfangreicheres Material zur Toxikologie und Pharmakologie dieser Wirksubstanz zurückgegriffen werden. Zweitens ist Tulobuterol-hydrochlorid aufgrund der weltweit häufigeren Verwendung kommerziell günstiger und aus zahlreicheren Be-

zugsquellen erhältlich als die freie Base. Als Vorteil ist auch zu werten, daß Tulobuterol-hydrochlorid im Japanischen Arzneibuch (JP XIII) monographisch beschrieben ist. Deshalb existiert für diese Substanz – anders als für Tulobuterol-Base – bereits jetzt ein pharmazeutischer Qualitätsstandard, der für welt-  
5 weite Zulassungen herangezogen werden kann.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, eine transdermale Darreichungsform bereitzustellen, welche die Verabreichung von Tulobuterol in Form seines Salzes Tulobuterol-hydrochlorid ermöglicht und welche die mit der Verwendung von Tulobuterol-Hydrochlorid verbundenen Vorteile aufweist.  
10 Zudem sollen mit einer solchen transdermalen Darreichungsform Hautpermeationsraten erzielt werden können, die ausreichend sind, um einen therapeutischen Einsatz zu gewährleisten.

Überraschenderweise gelingt die Lösung der Aufgabe durch ein transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1. Ein erfindungsgemäßes transdermales therapeutisches System weist einen Aufbau auf, der eine weitgehend wasserdampfundurchlässige Rückschicht, mindestens eine wirkstoffhaltige Matrixschicht und eine ablösbare Schutzschicht umfaßt. Die erfindungsgemäße Arzneiform enthält Tulobuterol in Form seines Salzes Tulobuterol-hydrochlorid, wobei sich der Wirkstoff in einer Polymermatrix befindet, die auf der Basis von  
15 Polyacrylathafklebern aufgebaut ist.  
20

Unter Verwendung von Tulobuterol-hydrochlorid wurden mit dem erfindungsgemäßen Applikationssystem Permeationsraten von Tulobuterol durch Humanhaut in vitro von über  $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{d}$  erzielt (vgl. FIG. 1). Dies ist angesichts der Tatsache, daß es sich um eine relativ hydrophile Salzform eines Wirkstoffes  
25 handelt, eine überraschend hohe Permeationsrate. Es wird angenommen, daß Tulobuterol-hydrochlorid nach seiner Freisetzung aus dem TTS in Form der freien Base Tulobuterol durch die Haut permeiert (vgl. FIG. 1).

Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Darreichungsformen können die bei peroraler Verabfolgung gebräuchlichen Tagesdosen von 0,5 bis 6 mg Tulobuterol-hydrochlorid auch auf transdermale Wege verabreicht werden. Vorzugsweise liegen die transdermal verabreichbaren Tagesdosen im Bereich von 2 bis 4 mg.

5 Dabei kann sich der Applikationszeitraum über bis zu drei Tage und länger erstrecken. Somit sind die hier beschriebenen Tulobuterol-hydrochlorid enthaltenden transdermalen therapeutischen Systeme aufgrund ihrer Wirkstofffreisetzungs-Charakteristik für den therapeutischen Einsatz beispielsweise bei asthmatischen Krankheitsformen geeignet.

10 Der Wirkstoffgehalt der Matrix bzw. die Wirkstoffkonzentration kann in weiten Bereichen variiert werden. Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung liegt der Massen-Gehalt von Tulobuterol-hydrochlorid in einem Bereich von 2,5 bis 20 %, vorzugsweise in einem Bereich von 5 bis 10 %, bezogen auf die gesamte Masse der wirkstoffhaltigen Matrix.

15 Die Grundsubstanz der Matrixschicht oder die Matrixschichten, von denen mindestens eine einen Gehalt an Tulobuterol-hydrochlorid aufweist, ist auf der Basis von Polyacrylat-Haftklebern aufgebaut oder besteht zum überwiegenden Teil aus Polyacrylat-Haftklebern. Die hierfür geeigneten Polymere oder Polymergemische sind dem Fachmann bekannt; in Frage kommen vor allem Polyacryl-, Polymethacryl-, und Polymethylmethacrylsäure und deren Derivate so-  
20 wie Acrylsäureester-Copolymere. Um die mechanischen Eigenschaften der Matrix (z. B. Kohäsion, Elastizität) an spezielle Anforderungen anzupassen, können der Matrix auch noch weitere Polymere zugesetzt werden, beispielsweise Polyvinylacetat, Silikonpolymere, Polyisobutylen, Polyisopren oder styrol-  
25 haltige Blockcopolymere.

Besonders gute Ergebnisse können mit einer Ausführungsform der Erfindung erzielt werden, bei der die Polymerzusammensetzung der wirkstoffhaltigen Matrix ein Polymer mit aminofunktionellen Gruppen in den Seitenketten enthält. Der Massenanteil dieses Polymers beträgt dabei 2 bis 20 %, vorzugsweise 10  
30 bis 16 %, bezogen auf die Masse der wirkstoffhaltigen Matrix. Vorzugsweise

wird als Polymer mit aminofunktionellen Gruppen ein Butylmethacrylat-(2-Dimethylaminoethyl)-Methylmethacrylat-Copolymer verwendet, bei welchem die Monomere im molaren Verhältnis von 1:2:1 vorliegen (= Eudragit® E-100).

Im einfachsten Fall enthält das erfindungsgemäße transdermale System –  
5 neben der Rück- und Schutzschicht – nur eine einzige wirkstoffhaltige Matrixschicht. Besonders bevorzugt ist jedoch eine Ausführungsform, welche durch eine zweite Matrixschicht gekennzeichnet ist, die ebenfalls Tulobuterol-Hydrochlorid enthält. Die beiden wirkstoffhaltigen Schichten sind dabei aufeinander laminiert. Die Beladung mit Wirkstoff kann so gewählt werden, daß sie in beiden Schichten gleich hoch ist, sie kann aber auch unterschiedlich hoch gewählt  
10 werden. In der Regel werden die beiden wirkstoffhaltigen Schichten den gleichen Gehalt an Zusatzstoffen aufweisen. Jedoch kann es für bestimmte Anwendungen von Vorteil sein, wenn sich die beiden Schichten hinsichtlich ihres Gehalts an Zusatzstoffen unterscheiden. Auch können für die beiden Schichten  
15 unterschiedliche Polymerzusammensetzungen für die Matrix ausgewählt werden.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsvariante sieht vor, daß mindestens eine der Matrixschichten im Zustand unmittelbar nach der Herstellung keinen Wirkstoff enthält. Beispielsweise kann im Falle einer zweischichtigen Matrix die  
20 hautseitige Matrixschicht wirkstofffrei hergestellt sein, während die direkt darüber befindliche zweite Matrixschicht (Reservoirschicht) Tulobuterol-hydrochlorid enthält. Nach der Herstellung und während des Anwendungszeitraums diffundiert der Wirkstoff aus dieser Schicht in die hautseitige, vorher wirkstofffreie Matrixschicht, von welcher aus die Permeation in die Haut erfolgen kann.  
25 Die Herstellung der letztgenannten Wirkstoffpflaster ist produktionslogistisch vorteilhaft, allerdings müssen etwas geringere Wirkstoff-Freisetzungsraten in Kauf genommen werden.

In bestimmten Fällen kann es von Vorteil sein, wenn die Therapie durch Tulobuterol durch die Therapie mit einem oder mehreren zusätzlichen Wirkstoffen  
30 kombiniert wird. Deshalb sind weitere Ausführungsformen vorgesehen, bei de-

nen mindestens eine weitere Matrixschicht einen oder mehrere weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthält.

Zur Verbesserung der Abgabe von Tulobuterol-hydrochlorid können den Matrixschichten zusätzlich hautpermeationsfördernde Zusätze zugesetzt werden.

- 5 Besonders gut geeignet für diesen Zweck sind gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren, einzeln oder in Kombination, vorzugsweise Laurinsäure, Myristinsäure oder Ölsäure. Die Matrixschicht kann einen Gehalt von 2 bis 20 %, vorzugsweise von 5 bis 10 % an Fettsäuren aufweisen, bezogen auf die Gesamtmasse der Matrixschicht. Auch Kombinationen verschiedenen Fettsäuren können vorteilhaft eingesetzt werden.

- 10 Als permeationsfördernde Zusätze eignen sich ferner auch Stoffe aus der Gruppe der niedermolekularen ein- oder mehrwertigen Alkohole, Fettalkohole, Fettalkoholether, polyoxyethylierten Fettalkohole, Fettsäureester (insbesondere Monoglyceride und Monoester mit Propylenglykol), sowie der Sorbitanfettsäureester und polyoxyethylierten Sorbitanfettsäureester.

Des weiteren können die wirkstoffhaltigen Matrixschichten Weichmacher, Klebrigmacher, kohäsionsfördernde Zusätze, Stabilisatoren, Füllstoffe und ähnliche Zusätze enthalten. Die hierfür geeigneten Stoffe sind dem Fachmann bekannt.

- 20 Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist die wirkstoffhaltige Matrix der Tulobuterol-hydrochlorid enthaltenden transdermalen Wirkstoffpflaster ein Flächengewicht von mindestens  $120 \text{ g/m}^2$  auf. Solche überdurchschnittlich hohen Schichtdicken der Matrix gewährleisten insbesondere eine gleichbleibend hohe Abgaberate über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden. Die für die im wesentlichen wasserdampfundurchlässige Rückschicht und die wiederablösbare Schutzschicht verwendbaren Materialien sind dem Fachmann bekannt. Für die Rückschicht eignen sich insbesondere Polymerfolien, vor allem Polyester, die sich durch besondere Festigkeit und Diffusionsfestigkeit auszeichnen, darüber hinaus aber nahezu beliebige andere hautverträgliche Kunststoffe, wie z. B. Polyvinylchlorid, Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen, Cellulosederivate und viele andere mehr. Im Einzelfall
- 25
- 30

kann die Rückschicht mit einer zusätzlichen Auflage versehen werden, z. B. durch Bedampfung mit Metallen oder anderen diffusionssperrenden Zusatzstoffen wie Siliciumdioxid, Aluminiumoxid ähnlicher, dem Fachmann bekannter Stoffe. Zur Verbesserung des äußeren Erscheinungsbilds kann die Rückschicht  
5 auch auf der Außenseite hautfarben lackiert werden oder auf andere Weise behandelt werden.

Abhängig von der Festigkeit und Durchlässigkeit des gewählten Materials beträgt die Dicke der folienartigen Rückschicht gewöhnlich 8 bis 80 µm. Sie kann für spezielle Zwecke jedoch auch dicker oder dünner als diese Werte einge-  
10 stellt werden.

Die wiederablösbare, vor Anwendung des Pflasters zu entfernende Schutzschicht besteht vorzugsweise aus Polyestermaterial (z. B. Polyethylenterephthalatfolie), aber auch beliebige andere hautverträgliche Kunststoffe können verwendet werden, wie z. B. Polyvinylchlorid, Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen oder Cellulosederivate. Im Einzelfall kann eine Be-  
15 dampfung mit Metallen oder anderen diffusionssperrenden Zusatzstoffen wie Siliciumdioxid, Aluminiumoxid o. ä. vorgenommen werden. In jedem Fall ist zur Seite der klebenden Matrix hin eine Oberflächenbeschichtung mit dehäsiven Materialien erforderlich, beispielsweise mit Silikonen oder fluorhaltigen Kunststoffen, damit der Verbund leicht ablösbar bleibt.  
20

Insbesondere nach längerer Lagerzeit kann es bei den erfindungsgemäßen Tulobuterol-HCl enthaltenden TTS zu einer leichten Gelbfärbung kommen; weiterhin wurden nach einigen Monaten geringfügige Rekristallisationen als Anzeichen einer gewissen Übersättigung mit Tulobuterol-HCl beobachtet. Zur  
25 Vermeidung dieser unerwünschten Veränderungen wurden verschiedene Zusätze aus dem Bereich der Antioxidantien und Metallionenkomplexierungsmittel getestet.

Dabei wurde gefunden, daß das Auftreten der Gelbfärbung besonders wirksam durch eine Kombination eines phenolischen Antioxidans und einer polyvalenten  
30 Säure (oder deren Salze) unterdrückt werden kann. Als Antioxidans wird vor-



- zugsweise Butylhydroxytoluol (BHT) oder Butylhydroxyanisol (BHA) verwendet. Als Säuren kommen vorzugsweise Citronensäure oder Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) oder deren Salze, wie z. B. Dinatrium-EDTA, zum Einsatz. Überraschenderweise wurde gefunden, daß durch den Zusatz der genannten
- 5 Antioxidantien und Komplexbildner nicht nur das Auftreten der Verfärbung unterdrückt wird, sondern daß gleichzeitig auch eine Rekristallisation unterbleibt.
- Deshalb ist gemäß der bestmöglichen Ausführungsform der Erfindung vorgesehen, daß die Tulobuterol-haltigen TTS mindestens einen Zusatzstoff aus der Gruppe der Antioxidantien, bevorzugt phenolische Verbindungen, besonders
- 10 bevorzugt Butylhydroxytoluol oder Butylhydroxyanisol, sowie zusätzlich mindestens einen weiteren Zusatzstoff aus der Gruppe der Metallionen-Komplexierungsmittel, vorzugsweise Citronensäure oder Ethylendiamintetraessigsäure, besonders bevorzugt Ethylendiamintetraessigsäure-Dinatriumsalz ( $\text{Na}_2\text{EDTA}$ ), enthalten.
- 15 Im folgenden soll die Erfindung anhand von Beispielen erläutert werden. Diese Beispiele schränken die Erfindung in keiner Weise ein.

### Beispiele

- Die in TAB. 1 zusammengestellten Beispiele von erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systemen weisen alle einen Aufbau aus einer Rück-
- 20 schicht, einer Tulobuterol-hydrochlorid enthaltenden Reservoirschicht (als erste Matrixschicht) und einer optional wirkstofffreien, hautseitigen Haftkleberschicht auf. Die hautseitige Matrix- bzw. Haftkleberschicht ist mit einer ablösbaren Schutzfolie bedeckt.
- 25 "Optional wirkstofffrei" bedeutet, daß diese hautseitige Schicht bei der Herstellung nicht mit Tulobuterol-hydrochlorid beladen wird und deshalb im Ausgangszustand wirkstofffrei ist. Nach der Herstellung und während der Anwendung findet eine Diffusion des Wirkstoffs aus der Reservoirschicht durch die wirkstoff-

freie hautseitige Schicht in Richtung Haut statt, gefolgt von der Permeation des Wirkstoffs durch die Haut.

Zur Herstellung der wirkstoffhaltigen Matrixschichten wurde zunächst Tulobuterol-hydrochlorid (Tulobuterol-HCl) in Ethanol gelöst. Anschließend wurden zu  
5 dieser Lösung die übrigen Komponenten, einschließlich der Matrixpolymere, in der geeigneten Menge gebräuchlicher organischer Lösungsmittel hinzugefügt.

Die organischen Lösungen wurden sodann mit einem Handfilmziehrahmen auf eine silikonisierte Polyethylenterephthalatfolie (100 µm Dicke) beschichtet und 10 min bei 80 °C in einem Abluftofen getrocknet.

10 Die auf diese Weise erhaltene Reservoirschicht und hautseitige Schicht wurden mechanisch zusammenlaminiert, die Schutzfolie der Reservoirschicht wurde entfernt und diese Schicht mit einer Polyethylenterephthalatfolie (15 µm Dicke) als bleibende Rückschicht abgedeckt.

Die Eignung der gemäß TAB. 1 hergestellten beispielhaften Applikations-  
15 systeme für eine transdermale Therapie mit Tulobuterol wurde am Modell der exzidierten humanen Vollhaut geprüft. Die Versuche wurden mit modifizierten Permeationszellen nach FRANZ bei 32 °C in der dem Fachmann bekannten Weise durchgeführt.

Die Messung der durch die Hautproben hindurchgetretenen Mengen von Tulobuterol erfolgte mittels HPLC. Die Ergebnisse sind in FIG. 1 dargestellt.  
20

Die angegebenen Werte stellen Mittelwert und Standardabweichung für jeweils n=3 Hautproben dar.

Die Beispiele 1 und 2 zeigen einen Aufbau, bei dem die hautseitige Schicht im Ausgangszustand wirkstofffrei ist. Nach der Herstellung erfolgt dann eine Diffu-  
25 sion des Wirkstoffs auch in diese Schicht. Dieser Aufbau ist produktionslogistisch vorteilhaft, die erzielten Abgaberraten durch Humanhaut in vitro sind jedoch vergleichsweise niedrig, da das System insgesamt nur eine niedrigere Gesamtbeladung mit Tulobuterol-HCl ermöglicht.

Bei den Beispielen 3 und 4 ist Tulobuterol-HCl in beiden Schichten in gleicher Konzentration enthalten. Die Gesamtbeladung ist höher als bei den Beispielen 1 und 2. Dies spiegelt sich auch in deutlich erhöhter Abgabeleistung in vitro wieder.

- 5 Beispiel 3 ist Beispiel 4 in der Abgaberate leicht überlegen. Der gegenüber Beispiel 4 leicht erniedrigte Anteil von Eudragit® E100 in der Reservoirschicht, wirkt sich offenbar gleichzeitig vorteilhaft auf die Abgabeleistung aus.

Hervorzuheben ist, daß bei allen vier Beispielen für den Wirkstoff Tulobuterol ein lineares Abgabeverhalten erreicht wird, das mindestens bis zu 72 h aufrecht  
10 erhalten wird (FIG. 1).

Beispiel 5 zeigt eine Rezeptur, welche der bestmöglichen Ausführungsform der Erfindung entspricht. Sowohl die hautseitige Schicht als auch die Reservoirschicht enthalten eine Kombination eines phenolischen Antioxidans (Butylhydroxytoluol, BHT) und Ethylendiamintetraessigsäure (Dinatriumsalz), wodurch  
15 die Gelbfärbung der TTS und die Rekristallisation des Wirkstoffs Tulobuterol während der Lagerzeit zuverlässig verhindert wird.

TAB. 1

Beispiel Nr.	Flächengewicht [g/m <sup>2</sup> ]**	Reservoirschicht		Hautseitige Schicht	
		Komponenten	%	Komponenten	%
1	154,3	Tulobuterol-HCl	11,6	Tulobuterol-HCl	-----
		Eudragit® E100	13,7	Eudragit® E100	10,0
		Durotak® 2287*	74,7	Durotak® 2287*	77,5
		Ölsäure	-----	Ölsäure	12,5
2	166	Tulobuterol-HCl	16,3	Tulobuterol-HCl	-----
		Eudragit® E100	19,3	Eudragit® E100	10,0
		Durotak® 2287*	64,4	Durotak® 2287*	72,7
		Ölsäure	-----	Ölsäure	17,3
3	162,1	Tulobuterol-HCl	11,6	Tulobuterol-HCl	11,6
		Eudragit® E100	13,7	Eudragit® E100	15,1
		Durotak® 2287*	68,5	Durotak® 2287*	67,1
		Ölsäure	6,2	Ölsäure	6,2
4	171,3	Tulobuterol-HCl	11,6	Tulobuterol-HCl	11,6
		Eudragit® E100	15,1	Eudragit® E100	15,1
		Durotak® 2287*	67,1	Durotak® 2287*	67,1
		Ölsäure	6,2	Ölsäure	6,2
5	159,0	Tulobuterol-HCl	11,6	Tulobuterol-HCl	11,6
		Eudragit® E100	13,7	Eudragit® E100	15,1
		Durotak® 2287*	67,9	Durotak® 2287*	66,5
		Ölsäure	6,2	Ölsäure	6,2
		BHT	0,1	BHT	0,1
		Na <sub>2</sub> EDTA	0,5	Na <sub>2</sub> EDTA	0,5

\* vernetzt durch Aluminiumionen (0,05 Massenprozent)

\*\* bezogen auf die Summe von Reservoirschicht und hautseitiger Schicht.

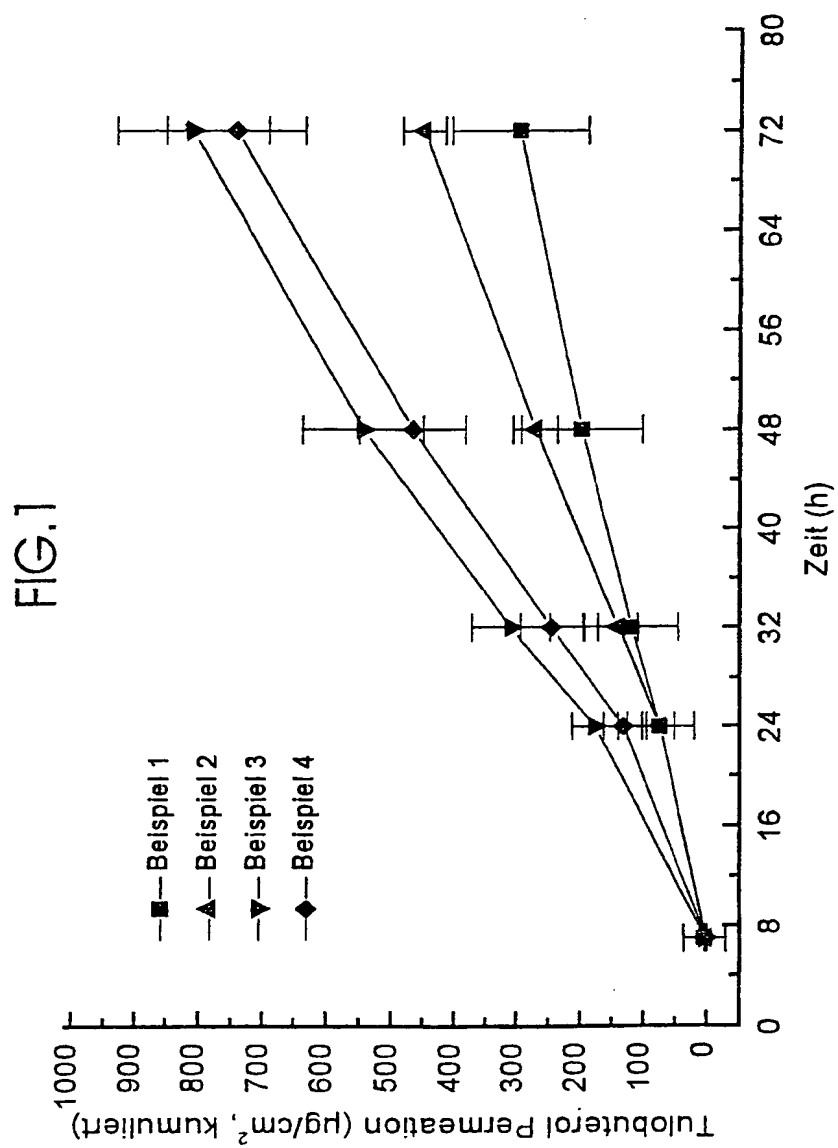
BHT=Butylhydroxytoluol; Na<sub>2</sub>EDTA=Ethylendiamintetraessigsäure, Dinatriumsalz.

Die Prozentangaben in der Tabelle bezeichnen Massenanteile (m/m), bezogen auf die Gesamtmasse der jeweiligen Matrixschicht.

## Ansprüche

1. Transdermales therapeutisches System, umfassend eine weitgehend wasserdampfundurchlässige Rückschicht, mindestens eine wirkstoffhaltige Matrixschicht mit dem Wirkstoff Tulobuterol, sowie eine ablösbare Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix auf der Basis von Polyacrylathafklebern aufgebaut ist und Tulobuterol in Form seines Salzes Tulobuterol-hydrochlorid als Wirkstoff enthält.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Massen-Gehalt an Tulobuterol-hydrochlorid 2,5 bis 20 %, vorzugsweise 5 bis 10 % beträgt, bezogen auf die Masse der wirkstoffhaltigen Matrix.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Matrix ein Polymer mit aminofunktionellen Gruppen in den Seitenketten enthält und der Massenanteil dieses Polymers 2 bis 20 %, vorzugsweise 10 bis 16 % beträgt, bezogen auf die Masse der wirkstoffhaltigen Matrix.
4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymer mit aminofunktionellen Gruppen ein Butylmethacrylat-(2-Dimethylaminoethyl)-Methylmethacrylat-Copolymer verwendet wird.
5. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es eine zweite Tulobuterol-hydrochlorid enthaltende Matrixschicht aufweist.
6. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es im Zustand unmittelbar nach der Herstellung mindestens eine weitere Matrixschicht auf der Basis eines Polyacrylat-Hafklebers aufweist, die keinen Wirkstoff enthält.
7. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es permeationsfördernde Zusätze enthält.

8. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Fettsäuren in der Matrixschicht enthält, vorzugsweise Laurinsäure, Myristinsäure oder Ölsäure, wobei die Fettsäure(n) in einer Konzentration von 2 bis 20 %, vorzugsweise von 5 bis 10 % enthalten sind, bezogen auf die Gesamtmasse der Matrixschicht.
9. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es die transdermale Verabreichung der üblichen Tagesdosen von 0,5 bis maximal 6 mg, vorzugsweise von 2 bis 4 mg Tulobuterol-hydrochlorid über einen Applikationszeitraum von mindestens 3 Tagen ermöglicht.
10. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Matrixschicht einen oder mehrere weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthält.
11. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Flächengewicht der wirkstoffhaltigen Matrix mindestens 120 g/m<sup>2</sup> beträgt.
12. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Zusatzstoff aus der Gruppe der Antioxidantien, bevorzugt phenolische Verbindungen, besonders bevorzugt Butylhydroxytoluol oder Butylhydroxyanisol.
13. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 12, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem weiteren Zusatzstoff aus der Gruppe der Metallionen-Komplexierungsmittel, vorzugsweise Citronensäure oder Ethylendiamintetraessigsäure, besonders bevorzugt Ethylendiamintetraessigsäure-Dinatriumsalz (Na<sub>2</sub>EDTA).
14. Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 zur therapeutischen Behandlung von Asthma und verwandten Krankheitsformen.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. No. Application No.  
PCT/EP 00/09788

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/70 A61K47/12 A61K31/135

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 922 453 A (NITTO DENKO CORP., JP) 16 June 1999 (1999-06-16) cited in the application claims	1-14
A	EP 0 439 180 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME) 31 July 1991 (1991-07-31) cited in the application claims	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 2001

Date of mailing of the international search report

15/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Cl. Classification No.

PCT/EP 00/09788

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 922453	A	16-06-1999	JP 11228395 A	24-08-1999
			BR 9806470 A	11-04-2000
			CN 1226422 A	25-08-1999
			HU 9802889 A	28-06-1999
			PL 330212 A	21-06-1999
			US 6117447 A	12-09-2000
EP 439180	A	31-07-1991	DE 4002281 A	01-08-1991
			AT 121302 T	15-05-1995
			AU 624546 B	11-06-1992
			AU 6940191 A	01-08-1991
			CA 2034934 A,C	27-07-1991
			CZ 9100162 A	16-04-1997
			DE 59105209 D	24-05-1995
			DK 439180 T	18-09-1995
			ES 2076383 T	01-11-1995
			FI 910389 A	27-07-1991
			HR 930871 A	28-02-1995
			HU 58997 A,B	28-04-1992
			IE 910267 A	31-07-1991
			IL 97006 A	24-06-1994
			JP 2633089 B	23-07-1997
			JP 5194202 A	03-08-1993
			KR 9605142 B	22-04-1996
			NO 180108 B	11-11-1996
			NZ 236885 A	28-04-1992
			PL 166248 B	28-04-1995
			PT 96579 A,B	15-10-1991
			SI 9110125 A	30-06-1998
			SK 16291 A	12-04-1995
			US 5254348 A	19-10-1993
			ZA 9100560 A	30-10-1991

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Int. Zeichen

PCT/EP 00/09788

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K9/70 A61K47/12 A61K31/135

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 922 453 A (NITTO DENKO CORP., JP) 16. Juni 1999 (1999-06-16) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-14
A	EP 0 439 180 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME) 31. Juli 1991 (1991-07-31) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \* A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \* E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \* L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \* O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \* P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \* T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \* X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \* Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \* &\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. März 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

15/03/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Patentzeichen

PCT/EP 00/09788

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 922453 A	16-06-1999	JP 11228395 A	24-08-1999
		BR 9806470 A	11-04-2000
		CN 1226422 A	25-08-1999
		HU 9802889 A	28-06-1999
		PL 330212 A	21-06-1999
		US 6117447 A	12-09-2000
EP 439180 A	31-07-1991	DE 4002281 A	01-08-1991
		AT 121302 T	15-05-1995
		AU 624546 B	11-06-1992
		AU 6940191 A	01-08-1991
		CA 2034934 A,C	27-07-1991
		CZ 9100162 A	16-04-1997
		DE 59105209 D	24-05-1995
		DK 439180 T	18-09-1995
		ES 2076383 T	01-11-1995
		FI 910389 A	27-07-1991
		HR 930871 A	28-02-1995
		HU 58997 A,B	28-04-1992
		IE 910267 A	31-07-1991
		IL 97006 A	24-06-1994
		JP 2633089 B	23-07-1997
		JP 5194202 A	03-08-1993
		KR 9605142 B	22-04-1996
		NO 180108 B	11-11-1996
		NZ 236885 A	28-04-1992
		PL 166248 B	28-04-1995
		PT 96579 A,B	15-10-1991
		SI 9110125 A	30-06-1998
		SK 16291 A	12-04-1995
		US 5254348 A	19-10-1993
		ZA 9100560 A	30-10-1991